

DU PORC À L'HOMME : LA PANDÉMIE DE GRIPPE A (H1N1) 2009

FROM SWINE TO HUMANS: THE A (H1N1)

2009 INFLUENZA PANDEMIC

Par Marc P GIRARD ⁽¹⁾

(Mémoire présenté le 1er avril 2010)

RÉSUMÉ

Le 25 avril 2009, le Mexique notifiait l'OMS de l'apparition d'un foyer de maladie de type grippal. Le virus fut identifié peu de temps après comme un virus influenza d'origine porcine, le virus influenza A (H1N1) 2009. Celui-ci diffusa ensuite très rapidement dans le monde entier, conduisant l'OMS à déclarer dès le 11 juin 2009 le niveau 6 de pandémie. Bien que la majorité des cas cliniques aient été bénins, deux à 10 % ont nécessité une hospitalisation pour détresse respiratoire, notamment chez les enfants de moins de 5 ans, les femmes enceintes et les personnes souffrant de troubles cardiovasculaires ou pulmonaires, de diabète, ou d'immunodépression. Le nombre de décès dus à la grippe A (H1N1) 2009 officiellement notifiées à l'OMS au 11 avril 2010 ne s'élevait qu'à 17 798, un chiffre étonnamment bas par rapport aux chiffres habituels de mortalité de la grippe saisonnière. Cette faible mortalité reflète l'existence d'une résistance immunitaire chez les personnes âgées de plus de 60 ans, apparemment due à des homologies de séquences entre le virus pandémique de 2009 et celui de 1918. De nombreux vaccins anti-A (H1N1) 2009 ont été préparés courant 2009, avec ou sans adjuvant et tous ont fait la preuve de leur innocuité et de leur immunogénicité dans des études de Phase I/II chez des volontaires. La campagne de vaccination, lancée en octobre 2009, ne devait cependant connaître qu'un succès mitigé, pour des raisons qui seront exposées. Le porc apparaît une fois de plus comme un réservoir potentiel important de souches de virus grippal pathogènes pour l'homme, ce qui implique de renforcer la surveillance virologique chez cette espèce.

Mots-clés : grippe porcine, pandémie grippale, grippe H1N1 vaccins grippe, adjuvants, principe de précaution.

SUMMARY

On April 25th 2009, Mexico notified the WHO of an outbreak of an influenza-like disease. The pathogen responsible was rapidly identified as an influenza virus of swine origin, the A (H1N1) 2009 influenza virus. The virus quickly spread worldwide, leading the WHO to announce a phase 6 pandemic alert on June 11th 2009. The majority of cases were mild, but 2 to 10 % of cases required hospitalization for respiratory distress, especially in children under 5, pregnant women, and patients with cardiovascular and respiratory diseases, diabetes or immunosuppression. By April 11th 2010, 17,798 deaths were officially notified to the WHO, a very low number compared to the usual death toll of seasonal influenza. This low death rate is due to the presence of immune resistance in the population over 60, a most likely consequence of sequence homologies between the 1918 and 2009 H1N1 pandemic viruses. Several anti-A (H1N1) 2009 vaccines were prepared in 2009, with and without adjuvants, and all were proven safe and immunogenic in Phase I/II studies carried out in volunteers. However, the vaccination campaign met little enthusiasm, for reasons which will be reported. Swine appear once more as an important potential reservoir for influenza virus strains pathogenic for man, an observation which pleads for enhanced virological surveillance in this species.

Keywords : swine influenza, influenza pandemic, H1N1 influenza, influenza vaccines, adjuvants, principle of precaution.

(1) Professeur honoraire, Université Paris 7 Denis Diderot, Membre de l'Académie Nationale de Médecine, 39 rue Seignemartin, 69008-Lyon.
E-mail : marc.girard36@wanadoo.fr

INTRODUCTION

Le phénomène du réassortiment de gènes entre virus grippaux, qui survient notamment chez le porc, permet de combiner entre elles des souches de virus d'origine humaine, aviaire ou porcine. Il est notamment à l'origine de l'émergence des pandémies de grippe de 1918-1919 (H1N1), 1957 (H2N2) et 1968 (H3N2) (Rambaut *et al.* 2008). La pandémie de 1918 fut de loin la plus meurtrière, atteignant en moins d'une année quelque 20 à 40 % de la population mondiale et causant quelque 40 millions de morts, surtout chez les jeunes adultes (Reid *et al.* 2001; Tautenberger & Morens, 2006). Après 1968, la grippe chez l'homme se réduit à une succession d'épidémies saisonnières essentiellement provoquées par les variants successifs du virus A/H3N2 (Smith *et al.* 2004), jusqu'à ce que, en avril 2009, une nouvelle souche d'origine porcine, A/H1N1, émerge soudainement au Mexique et en Californie et diffuse rapidement par transmission inter-humaine à l'ensemble de la planète, générant la première pandémie grippale du XXI^{ème} siècle.

L'étude moléculaire du génome de ce nouveau virus, initialement dénommé « S-OIV » (*swine-origin influenza virus*) A/H1N1 du fait de son origine porcine, et aujourd'hui rebaptisé A (H1N1) 2009, montre qu'il est dérivé de plusieurs virus qui circulaient chez le porc depuis longtemps : un triple réassortant H3N2 détecté dès 1998, le virus de la grippe porcine « classique » H1N1 et un virus porcin avianisé isolé à partir de 1979 en Europe et en Asie (Brown 2000; Jung & Song, 2007). Il est surprenant qu'on n'ait paradoxalement pu documenter aucun rôle du porc dans la transmission du virus pandémique H1N1 2009 à l'homme ou dans la diffusion de la pandémie (Vallat 2009). Ce n'est d'ailleurs pas là le moindre paradoxe. Depuis 1997, on redoutait l'émergence d'une pandémie de grippe aviaire (virus H5N1 notamment) : c'est à une pandémie d'origine porcine qu'on a soudainement été confronté. Il était admis que le berceau des nouvelles souches de virus de grippe humaine était l'Asie du Sud Est : cette nouvelle souche émergeait d'Amérique du Nord...

La grippe A (H1N1) 2009 s'est avérée d'emblée particulièrement contagieuse et, dès le 11 juin, moins de deux mois après la notification des premiers cas au Mexique, l'OMS déclarait, au vu du nombre de régions atteintes dans le monde, que le niveau 6 de pandémie était atteint. Devant l'impact de la pandémie chez les enfants, les jeunes adultes et les personnes souffrant d'une affection pulmonaire ou cardiovasculaire, les autorités de santé décidaient en concertation avec l'industrie pharmaceutique de rapidement développer des vaccins contre la nouvelle souche A (H1N1) 2009 et faisaient provision de masques, d'antiviraux, puis de vaccins. Mais la pandémie devait s'avérer très peu meurtrière, ce qui entraînera, *a posteriori*, la mise en cause des discours jugés trop alarmistes des autorités de santé et générera des critiques sévères envers l'application trop stricte du principe de précaution (Bapt 2010).

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

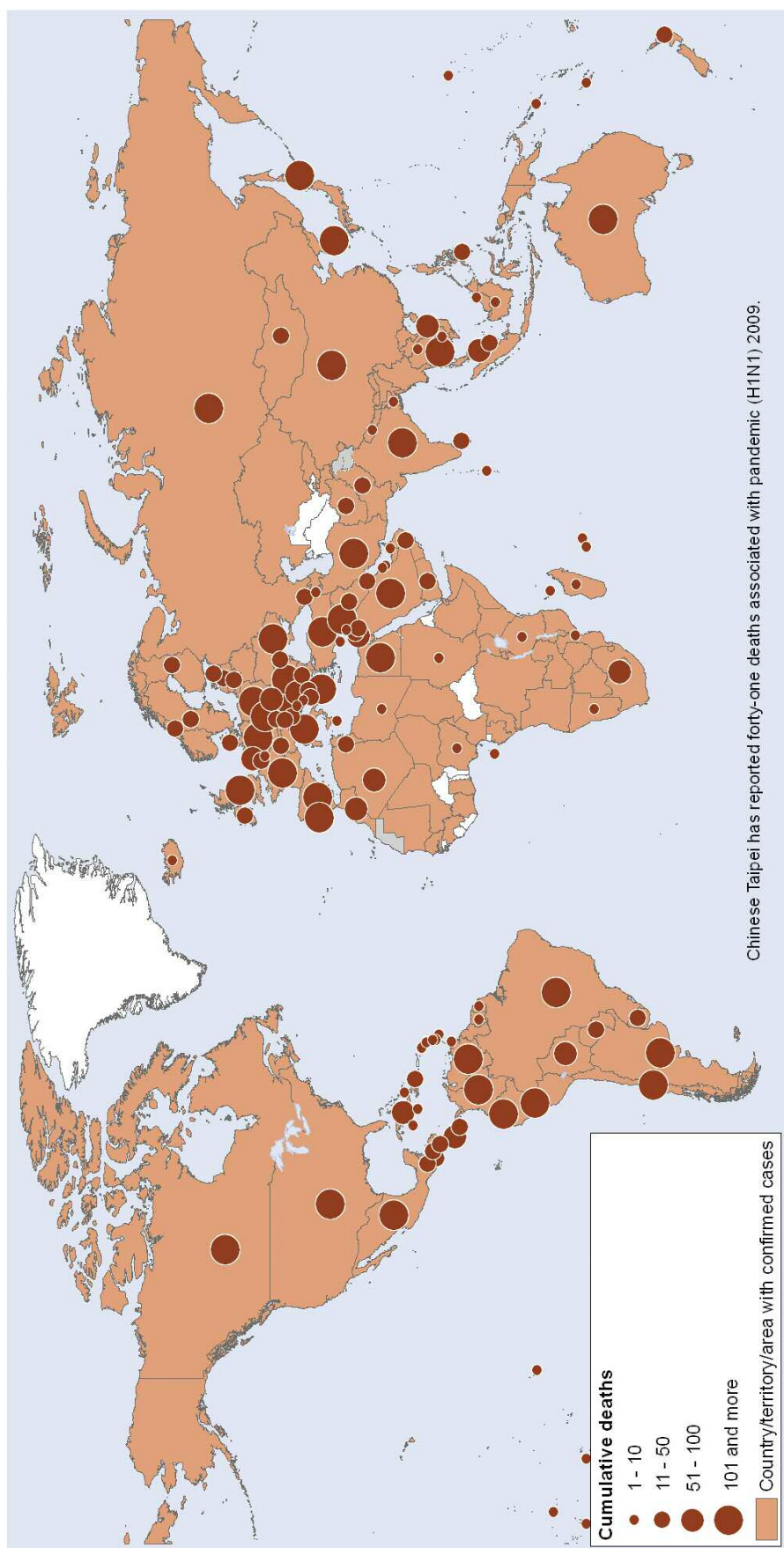
Détectée en avril 2009 au Mexique sous forme d'un foyer de maladie d'apparence grippale (« *Influenza-like illness* », ILI) dans la petite commune rurale de La Gloria, la grippe A (H1N1) 2009 s'est rapidement propagée au Mexique et en Californie avant de gagner peu à peu l'ensemble de la planète. Le nombre de pays officiellement atteints par la pandémie était de 207 en novembre 2009 et culminait à 217 en avril 2010 (*figure 1*).

On ignore malheureusement le nombre total de cas de grippe pandémique A (H1N1) 2009, du fait de l'absence d'un test de diagnostic rapide qui aurait pu être utilisé de façon fiable en clinique. Seuls ont été dénombrés avec certitude les cas hospitalisés car on a disposé d'emblée, à l'hôpital, de tests de diagnostic moléculaire fiables. On estime à environ 200 millions le nombre de cas de grippe pandémique 2009 dans le monde, dont environ 10 millions en France (Hannoun 2010). Ce nombre a rapidement excédé celui des cas de grippe saisonnière dans les pays de l'hémisphère sud, puis dans ceux de l'hémisphère nord, lesquels n'ont pratiquement pas connu de cas de grippe saisonnière au cours de l'hiver 2009-2010. La pandémie A (H1N1) a, depuis, perdu de son intensité mais elle restait encore faiblement active, en mars 2010, en Europe de l'Est et en Asie du Sud et du Sud-Est, puis s'est concentrée, en avril, sur les pays des zones tropicales américaine, africaine et asiatique. Il n'existe cependant que très peu de données épidémiologiques concernant les pays du continent africain.

L'étude de foyers épidémiques familiaux aux États-Unis a permis de calculer que la probabilité d'apparition d'un cas secondaire dans une famille était d'environ 27 %. En milieu scolaire, un enfant malade en a contaminé en moyenne 2,4 (de 1,8 à 3,2), ce qui est du même ordre de grandeur que les données épidémiologiques de la pandémie de grippe asiatique de 1957-58 (Yang *et al.* 2009).

Une des données caractéristiques de la pandémie de 2009 est qu'elle a frappé de manière préférentielle les enfants et les jeunes adultes, avec une médiane d'âge de 12 à 17 ans. Sur les 272 patients hospitalisés aux États-Unis en mai et juin 2009, par exemple, 45 % avaient moins de 18 ans et 5 % seulement appartenaient à la tranche d'âge supérieur à 65 ans (Jain *et al.* 2009). Ces données sont en opposition frappante avec celles de la grippe saisonnière et ont conduit à postuler l'existence d'une immunité de base contre le virus pandémique A (H1N1) 2009 chez les seniors. Des données contradictoires ont été publiées sur le sujet (Garten *et al.* 2009; Itoh *et al.* 2009), mais l'homologie de structure récemment mise en évidence entre les hémagglutinines des virus H1N1 1918 et 2009 va bien dans le sens de cette notion (Cohen 2010; Wei *et al.* 2010). Qui plus est, plus de 50 % des épitopes T (auxiliaires et cytotoxiques) de la souche A (H1N1) 2009 se retrouvent, à l'identique, dans les souches saisonnières utilisées pour la préparation des vaccins grippe 2007 et 2008, en faveur d'une immunité cellulaire croisée entre ces souches (De Groot *et al.* 2009).

Pandemic (H1N1) 2009
Countries, territories and areas with lab confirmed cases and number of deaths as reported to WHO
 Status as of 25 April 2010



Map produced: 28 April 2010, 13:45 GMT

Figure 1 : Répartition mondiale des cas de grippe due au virus H1N1 2009. Source : WHO Global Health Observatory Map Gallery - Pandemic H1N1 2009 affected countries and deaths, status as of 18-Apr-2010.

Dans leur immense majorité, les cas de grippe pandémique A (H1N1) 2009 sont restés bénins. Les hospitalisations n'ont concerné que quelque 2 à 5 % des malades, dont plus de 20 % ont dû être hospitalisés en unité de soins intensifs pour détresse respiratoire sévère. Il s'agissait, le plus souvent, de malades souffrant de troubles cardiovasculaires ou pulmonaires, de diabète ou d'immunodépression, voire d'obésité. Plus d'un tiers des femmes enceintes ont dû aussi être hospitalisées (Jamieson *et al.* 2009; Siston *et al.* 2010). Les chiffres de mortalité varient d'une étude à l'autre, mais les auteurs s'accordent pour en situer le taux le plus élevé chez les patients de 40 à 50 ans (Louie *et al.* 2009).

Le nombre de morts de grippe A (H1N1) 2009 officiellement notifiées à l'OMS ne s'élevait cependant qu'à 17 798 le 11 avril 2010, un chiffre étonnamment bas face aux chiffres habituels de mortalité liée aux épidémies de grippe saisonnière. Mais celles-ci, on le sait, frappent surtout les personnes de plus de 60 ans, souvent fragilisées du fait de leur âge. La très grande différence de mortalité entre grippe saisonnière et grippe pandémique tient sans doute, en grande partie, au fait que les seniors étaient spontanément protégés contre cette dernière.

CIRCULATION DU VIRUS GRIPPAL CHEZ LE PORC

Le premier virus grippal identifié chez le porc fut un virus A/H1N1 isolé aux États-Unis en 1930 (Shope 1931). Il était apparenté au virus de la « grippe espagnole » A (H1N1) de 1918 (Tumpey *et al.* 2004). Le virus H1N1 s'est ensuite maintenu à l'état enzootique chez le porc jusque dans les années 1980 en Europe et même jusqu'à maintenant en Asie et en Amérique, où on le désigne du nom de *classical swine H1N1 virus* (Vincent *et al.* 2006). En 1979, cependant, apparut dans les élevages de porcs en Europe un nouveau virus H1N1 avec des gènes d'origine aviaire (*avian-like swine H1N1*), qui se substitua progressivement au virus « classique » et se réassortit éventuellement avec le virus humain H3N2 pour engendrer les virus porcins H3N2 et H1N2, qu'on trouve tout particulièrement en Asie (Van Reeth 2007; Yu *et al.* 2008).

Vingt ans plus tard, en 1998, les élevages de porc américains virent l'émergence d'un nouveau virus grippal, le « triple réassortant H3N2 » dont les gènes HA, NA et PB1 proviennent du virus humain H3N2, les gènes NP, M et NS de la souche porcine « classique », et les gènes PA et PB2 de virus aviaires. Le nouveau virus se révéla particulièrement pathogène pour le porc, entraînant de nombreux avortements et une mortalité importante. Il fut ensuite lui-même à l'origine de l'émergence de nouvelles souches réassortantes H1N1, H1N2 et H3N2. Le virus de la grippe porcine « classique » se manifesta de son côté par l'apparition en 1976 d'un foyer de grippe chez les militaires américains à Fort Dix dans le New Jersey, entraînant la mort d'un soldat et la crainte d'une nouvelle pandémie. Une campagne de vaccination de masse fut lancée à travers tout les États-Unis, mais elle s'arrêta lorsqu'on observa que la pandémie prédite ne

se matérialisait pas et que le nombre d'effets neurologiques secondaires (syndrome de Guillain Barré), consécutifs à la vaccination, était élevé (Gaydos *et al.* 2006).

On a assisté ces dernières années à l'émergence d'une panoplie de virus porcins, notamment H1N2 et H1N7 en Europe et H1N1, H1N2, H3N1, H3N2 et même H9N2, H4N6 et H5N2 en Asie (Ducatez *et al.* 2008; Peiris *et al.* 2009). Ces souches, qui résultent de réassortiments avec des virus grippaux humains ou aviaires, ont persisté au long terme et ont pu accidentellement infecter l'homme (Van Reeth 2007; Myers *et al.* 2007; Shinde *et al.* 2009; Van Reeth & Nicoll, 2009). Paradoxalement, les souches de virus aviaire H5N1 hautement pathogènes n'ont donné naissance qu'à un petit nombre de cas d'infections sporadiques chez le porc. D'ailleurs, comme chez l'homme, la transmission du virus H5N1 de porc à porc s'avère très rare et difficile (Choi *et al.* 2005; Lipatov *et al.* 2008).

Quant au virus H1N1 2009, l'analyse moléculaire de son génome montre qu'il provient du réassortiment de plusieurs virus circulant jusque-là chez le porc (cf. ci-dessous : Virologie). Il y a tout lieu de penser qu'il a circulé un certain temps chez l'animal avant d'émerger chez l'homme (Garten *et al.* 2009; Smith *et al.* 2009). Plusieurs enquêtes sérologiques conduites chez les éleveurs de porcs ont permis d'ailleurs de mettre en évidence la présence d'anticorps anti-virus grippaux porcins H1N1 et H1N2 chez les personnes en contact avec les élevages (Olsen *et al.* 2002; Myers *et al.* 2006), suggérant que le passage de virus grippaux du porc à l'homme est un phénomène beaucoup plus fréquent qu'on ne le soupçonne, même si l'infection qui en résulte reste le plus souvent inapparente ou sans conséquence épidémique.

VIROLOGIE

Le génome du virus pandémique A (H1N1) 2009 est constitué d'une mosaïque de segments d'ARN provenant de trois souches de virus de grippe porcine : les segments HA, NP et NS proviennent du virus de la grippe porcine « classique » ; les segments NA et M du virus porcine avianisé qui circule en Europe et en Asie depuis 1979 ; et les segments PA, PB1 et PB2 du « triple réassortant H3N2 » qui circule chez le porc nord-américain depuis 1998 (*figure 2*). Le virus A (H1N1) 2009 possède donc des segments génomiques d'origine humaine (PB1), porcine (HA, NA, NP, M et NS) et aviaire (PA et PB2). Ces segments étaient présents depuis plusieurs années dans le « triple réassortant H3N2 » porcine en Amérique du Nord et dans les virus porcins H1N1 et H1N2 en Europe et en Asie. On n'a malheureusement pas réussi à déterminer à quel moment, à quel endroit, ni à partir de quelles souches parentales a pu se faire le réassortiment qui a donné naissance au virus pandémique H1N1 2009.

Ce virus n'a que peu d'antigénicité en commun avec les souches H1N1 de la grippe saisonnière (72-73 % d'acides aminés en commun dans la fraction HA1 de la molécule d'hémagglutinine). Il est par contre phylogénétiquement apparenté

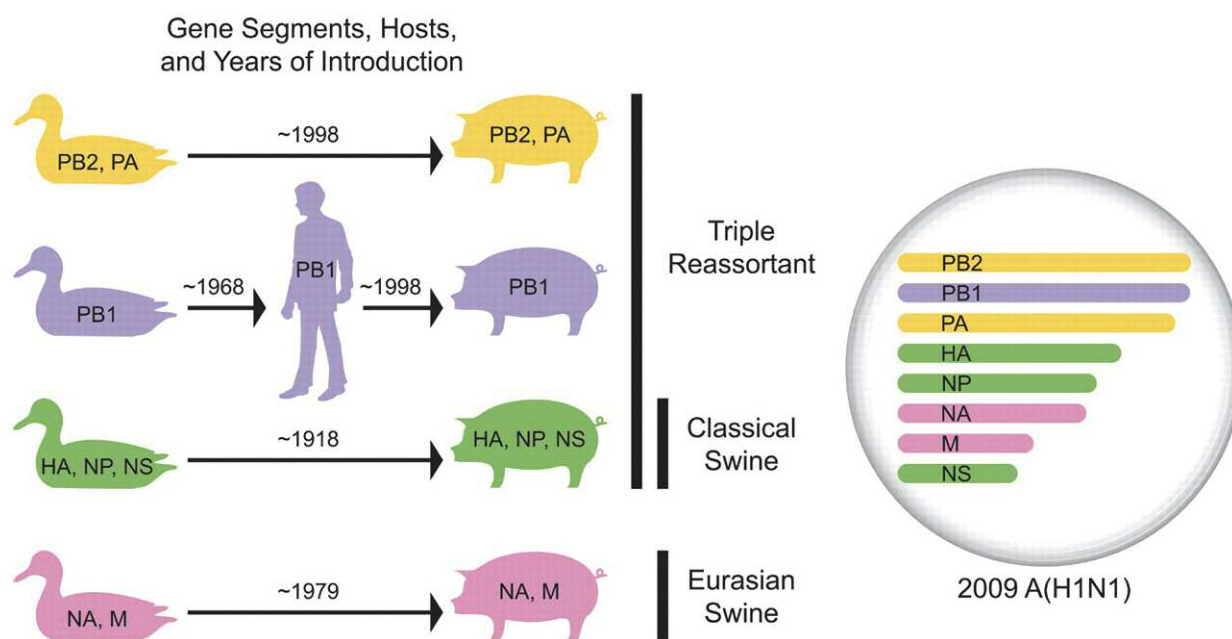


Figure 2 : Origine des huit segments génomiques du virus A (H1N1) 2009 : PB2, polymerase basic 2 ; PB1, polymerase basic 1 ; PA, polymerase acidic ; HA, hemagglutinin ; NP, nucleoprotein ; NA, neuraminidase ; M, matrix gene ; NS, nonstructural gene.

L'origine aviaire, porcine ou humaine de chaque segment génomique est décrite dans le diagramme de gauche. La couleur des segments dans le schéma de droite permet d'en retracer l'origine. D'après Garten RJ et al. 2009. Antigenic and Genetic Characteristics of Swine-Origin 2009 A (H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans. Science 235 : 197-201. Reproduit avec l'autorisation de l'AAAS.

par son hémagglutinine au virus de la « grippe espagnole » de 1918. Une étude récente montre que les acides aminés situés au sommet de la molécule d'hémagglutinine sont remarquablement conservés entre molécules d'hémagglutinine H1 de 1918 et de 2009, qu'ils n'y sont masqués par aucun bouclier de glycanes, contrairement à ce qu'on observe dans les souches de grippe saisonnière et, plus spécifiquement, qu'ils constituent des sites antigéniques reconnaissables par les mêmes anticorps (Cohen 2010; Wei *et al.* 2010). On a ainsi analysé, par diffraction des rayons X, les cristaux formés par la molécule H1 du virus de 1918, combinée à des immunoglobulines du sérum d'un survivant de la « grippe espagnole » : ce sérum neutralise aussi bien le virus H1N1 de l'époque que le virus H1N1 de 2009 (Xu *et al.* 2010), démontrant qu'il existe bien au moins un épitope commun aux deux virus (Manicassany *et al.* 2010). Bien qu'apparues à 91 ans de distance, les deux molécules H1 de 1918 et de 2009 ont donc conservé des traits surprenants de parenté, qui permettent d'expliquer la résistance des personnes de plus de 60 ans à la pandémie grippale de 2009.

On voit qu'il existe deux groupes de virus A (H1N1) pathogènes pour l'homme, qui circulent chez le porc : l'un est formé des souches de virus pandémiques de 1918 et de 2009 et des souches saisonnières qui ont circulé chez l'homme jusque dans les années 1950 (la souche H1N1 New Jersey de 1976 appartient aussi à ce groupe) ; l'autre est formé des souches de virus H1N1 de grippe saisonnière, qui circulent depuis 1958 et sont

devenues prévalentes surtout après 1978. Le porc joue le rôle de réservoir pour ces virus et c'est à partir de lui que s'est faite l'émergence de la souche pandémique 2009.

Le pouvoir pathogène expérimental de la souche de virus A (H1N1) 2009 a été étudié chez la souris, le furet, et le singe (Itoh *et al.* 2009). D'une manière générale, le virus pandémique se réplique à plus haut titre dans la trachée et les poumons des animaux et provoque une bronchopneumonie plus sévère qu'un virus H1N1 de grippe saisonnière, induit une plus forte fièvre, davantage d'exsudat et d'inflammation et une plus grande sécrétion d'interleukine-10 (IL-10), d'interféron gamma (IFN- γ), d'IL-4 et d'IL-5. Cela tient sans doute à ce qu'il peut utiliser aussi bien les récepteurs cellulaires à base d'acide sialique substitué en α 2-3, que l'on trouve à la surface de l'épithélium des régions profondes du tractus respiratoire, qu'aux récepteurs où la substitution est en α 2-6, qui eux sont localisés à la surface des cellules de l'épithélium du tractus respiratoire supérieur (Ito & Kawaoka, 2000; Childs *et al.* 2009). Le virus pandémique se réplique aussi dans le tractus digestif du furet, ce qui n'est pas sans rappeler l'atteinte gastro-entérique qu'on observe souvent chez l'homme dans les cas de grippe pandémique H1N1 (Maines *et al.* 2009). Chez le miniporc provenant d'élevages indemnes de pathogènes spécifiques (ou SPF pour *specific pathogen-free*), le virus H1N1/2009 se réplique paradoxalement dans le tractus respiratoire de l'animal sans provoquer de signes pathologiques importants.

Les souches de virus A (H1N1) 2009 sont sensibles à l'oseltamivir et au zanamivir mais sont résistantes aux adamantanes. Le traitement par l'oseltamivir s'avère efficace en clinique à condition d'être instauré dans les premières 24 à 36 heures de l'infection. Plusieurs isolats résistants à l'oseltamivir ont été occasionnellement identifiés, sans qu'on ait pu cependant mettre en évidence l'apparition de foyers de souches résistantes.

VACCINS ET VACCINATION

La fabrication de vaccins contre la souche A (H1N1) 2009 a été entreprise par quelque 26 producteurs en Amérique, en Asie, en Europe et en Australie. Vaccins inactivés à virions intacts ou fragmentés, avec ou sans adjuvants, et vaccins vivants atténués ont ainsi été produits au cours de l'été 2009 sur œufs embryonnés ou en culture de cellules. Ces vaccins ont ensuite été testés en études cliniques de Phase I et Phase II sur chez plusieurs milliers de volontaires pour faire la preuve de leur innocuité et de leur immunogénicité (mesure de l'inhibition de l'hémagglutination et/ou microneutralisation) et tout particulièrement, pour déterminer le nombre d'injections nécessaires pour induire une réponse immunitaire potentiellement protectrice.

À l'instigation de l'OMS, de nouveaux producteurs de vaccins grippaux sont en train de voir le jour dans les pays émergents : Institut Butantan au Brésil, Serum Institute of India en Inde, BioFarma en Indonésie, BirMex au Mexique, GPO en Thaïlande et IVAC au Vietnam, pour ne citer que les principaux. C'est une heureuse nouvelle pour ces pays. Cela l'est aussi dans la perspective de la lutte contre la grippe, pandémie ou saisonnière, dans la mesure où l'industrie pharmaceutique des pays développés n'était capable de produire, jusqu'ici, que moins de 900 millions de doses de vaccin monovalent par an.

Les effets secondaires décelés avec tous les vaccins H1N1 ont été de type bénin et de courte durée, qu'il s'agisse d'effets locaux (rougeur, douleur au point d'inoculation) ou systémiques (fièvre, céphalée), les vaccins à base de virus entier étant souvent plus réactogènes que les vaccins à base de virus fragmenté. Aucun effet grave n'a, à aucun moment, été relevé, y compris chez la femme enceinte avec les vaccins contenant un adjuvant à base de squalène.

Dans leur grande majorité, les vaccins inactivés se sont avérés par ailleurs capables, après une seule injection, de conférer à plus de 70 % des volontaires adolescents, adultes ou seniors, des taux d'anticorps inhibant l'hémagglutination supérieurs ou égaux au 1/40, taux que l'on considère comme la marque d'une immunité potentiellement protectrice dans le cas des vaccins saisonniers (Greenberg *et al.* 2009; Zhu *et al.* 2009; Liang *et al.* 2010; Plennevaux *et al.* 2010). Chez les enfants, notamment les bébés de plus de six mois et les jeunes enfants de moins de trois ans, il a été préconisé, par contre, de procéder à deux immunisations successives en utilisant une demi-dose de vaccin à chaque fois. L'addition d'adjuvants au vaccin permet, par

ailleurs, de diminuer la dose d'antigène requise, comme cela avait été mis en évidence avec les vaccins contre la grippe aviaire due au virus H5N1 (Girard *et al.* 2008). Ainsi, les vaccins inactivés à base de virus fragmenté H1N1 contiennent 15 µg d'hémagglutinine par dose, alors qu'en présence d'adjuvant huile-dans-l'eau (type MF59, AS03 ou AF03), la dose a pu être réduite à 3,75 µg d'antigène sans perte d'immunogénicité.

Dans le cas des vaccins H5N1, même avec adjuvant, deux injections de vaccin à trois ou quatre semaines d'intervalle s'étaient cependant avérées nécessaires chez l'homme. Avec les vaccins A (H1N1) 2009, même sans adjuvant, on sait aujourd'hui qu'il en suffit d'une seule. L'exemple de la faible immunogénicité des vaccins H5N1 explique pourquoi les autorités de santé des pays industrialisés, notamment les autorités françaises, ont commandé un nombre tellement élevé de doses de vaccins H1N1 : on ne savait tout simplement pas, à ce moment-là, s'il faudrait une ou deux injections de vaccin par personne...

Cela a entraîné une impression de gâchis dans le public, à laquelle s'est ajouté un sentiment très répandu d'inutilité de la vaccination au vu de la faible gravité de la maladie, que des professionnels de santé qualifiaient même de « grippette », tout cela face à une communication gouvernementale beaucoup trop alarmiste et donc incomprise (Bapt 2010). La mise à l'écart des médecins généralistes et des pédiatres dans l'organisation logistique de la vaccination n'a, d'autre part, rien fait pour susciter leur enthousiasme ou leur adhésion. Il faut enfin ajouter à tout cela la sinistrose déclenchée par la circulation de rumeurs catastrophistes, trop souvent relayées par les médias, insistant sur la soi-disant dangerosité des vaccins, l'insuffisance de leur évaluation clinique ou le risque causé par les adjuvants, sans parler du manque d'indépendance des experts vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique !... Le refus de la vaccination n'a d'ailleurs pas été limité à la France (Seale *et al.* 2010).

Au total, alors que près de 23 % des Américains se faisaient vacciner, utilisant à cette fin 76 millions de doses de vaccin, le chiffre officiel du nombre de doses de vaccins A (H1N1) 2009 administrées en France à la fin du mois de mars 2010 s'élevait à seulement 5 741 000.

CONCLUSION

La pandémie de grippe A (H1N1) 2009 a révélé les forces et les faiblesses des systèmes de santé dans le monde :

- émergence inattendue d'un nouveau virus grippal d'origine porcine à un moment où la surveillance était concentrée sur les souches de grippe aviaire et après que le nouveau virus ait sans doute circulé un certain temps chez le porc sans y être détecté ;
- transmission interhumaine extrêmement rapide du virus, semant la confusion dans les esprits entre contagiosité et sévérité d'une pandémie ; application trop stricte du principe de précaution amenant les gouvernements des pays industriali-

sés à passer des commandes largement excédentaires de masques, d'antiviraux et de vaccins, alors que les pays en développement étaient le plus souvent oubliés dans cette distribution ;

- solidarité internationale toutefois dans le partage et la circulation de l'information médicale et scientifique, ainsi que dans l'intervention de nouveaux producteurs de vaccins dans les pays en voie de développement ; écoulement d'une période de temps, hélas bien trop longue, entre le moment où l'OMS donnait l'alerte et le moment où les premières doses de vaccin ont commencé à être distribuées. La chance a été que la pandémie grippale H1N1 de 2009 soit restée dans son ensemble très peu sévère.

Le fait que le virus A (H1N1) 2009 ait pour origine plusieurs virus du porc illustre le rôle important que joue cet animal comme réservoir potentiel de souches de virus grippal pathogènes pour l'homme, ce qui implique de renforcer la surveillance virologique des élevages de porcs. On a maintenant observé à plusieurs reprises l'émergence de nouveaux virus de grippe humaine formés par réassortiment entre le triple réassortant H3N2 qui circule chez le porc américain et des souches de virus de grippe saisonnière humaine H1N1 ou H1N2 (Bastien *et al.* 2010). Ces nouveaux virus ont été isolés chez des personnels des élevages de porcs au Canada, ce qui renforce l'importance de surveiller étroitement tant au niveau virologique que moléculaire les élevages et leur personnel. Il n'y avait pas jusqu'au début de ce siècle de surveillance organisée des virus grippaux porcins en Europe, ni d'ailleurs de protocole standardisé pour le diagnostic et l'identification de ces virus. Un réseau de laboratoires européens (ESNIP) a été créé pour y remédier.

Pour ce qui est du temps qu'il a fallu pour la fabrication de vaccins pandémiques H1N1 et leur validation, le problème n'est pas l'apanage des seuls vaccins grippaux, pandémiques ou saisonniers, et ce délai s'explique notamment par la nécessité des nombreux contrôles d'innocuité et d'immunogénicité. Mais il revêt une ampleur particulière dans le cas de la grippe, du fait de la nécessité d'adapter sans cesse les vaccins aux souches de virus nouvellement apparues dans l'environnement, que ce soit

chaque année pour la grippe saisonnière ou épisodiquement lors de l'émergence d'une pandémie. Il en irait tout autrement si l'on pouvait disposer d'un vaccin grippe « universel » capable de conférer une immunité protectrice vis-à-vis de l'ensemble des souches de virus grippal de sous-type A. Cette idée n'est ni nouvelle, ni utopique, vu qu'on a démontré l'existence, sur la molécule d'hémagglutinine, d'au moins un épitope de neutralisation de séquence conservée (Ekiert *et al.* 2009 ; Chen & Subbarao, 2009). On a même réussi tout récemment à induire chez la souris des anticorps neutralisants de spécificité croisée avec un vaccin « universel » expérimental à base de pseudo-virions (VLP, *virus-like particles*) constitués de molécules d'hémagglutinine grippale tronquée (Steel *et al.* 2010). On sait aussi que la nucléoprotéine virale (NP), dont la séquence est très peu variable, induit des réponses d'immunité cellulaire croisées. Enfin, on a démontré que la protéine de membrane M2, dont la portion externe M2e est très conservée d'une souche de virus de grippe humaine à l'autre au sein du sous-type A, était à l'origine d'anticorps protecteurs qui agissent par mécanisme de cytotoxicité dépendante des anticorps (*Antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) (Neirynck *et al.* 1999 ; Song *et al.* 2008). Il est évident que la réponse à la pandémie de grippe à virus A (H1N1) 2009 aurait été foncièrement différente si l'on avait pu disposer de vaccins de ce type.

Le futur de la pandémie de 2009 est-il derrière nous ? C'est, semble-t-il, assez peu probable, car un grand nombre de personnes dans le monde n'ont pas été en contact avec le virus ou ne se sont pas fait vacciner : la grande majorité de la population mondiale n'a pas d'immunité vis-à-vis de la souche H1N1 2009. Y aura-t-il une deuxième vague de pandémie, comme on l'a vu avec les pandémies précédentes ? Ce n'est pas exclu, bien qu'en ce moment rien ne permette de le penser. Il est, par contre, très vraisemblable que le virus H1N1 2009 devienne un virus de grippe saisonnière comme l'ont été ses prédécesseurs, le H1N1 de 1918 pendant plus de 30 ans, et les virus H2N2 de 1958 et H3N2 de 1968 pendant une dizaine d'années chacun (Hannoun 2010). C'est dans cette perspective que les autorités internationales ont décidé d'inclure le virus H1N1 2009 dans la composition du vaccin grippal trivalent de la saison 2010-2011.

BIBLIOGRAPHIE

- Bapt, G. 2010. Grippe A : un « Timisoara » sanitaire. *Le Monde*, 7 avril 2010.
- Bastien, N., Antonishyn, N.A., Brandt, K., Wong, C.E., Chokam, K., Vegh, N., Horsman, G.B., Tyler, S., Graham, M.R., Plummer, F.A. *et al.* 2010. Human infection with a triple reassortant swine influenza A (H1N1) virus containing the hemagglutinin and neuraminidase genes of seasonal influenza virus. *J Infect Dis.* 201 : 1178–1182.
- Brown, I.H. 2000. The epidemiology and evolution of influenza viruses in pigs. *Vet Microbiol.* 74 : 29 – 46.
- Chen, G.L. & Subbarao, K. 2009. Attacking the flu: neutralizing antibodies may lead to “universal” vaccine. *Nat Med.* 15 : 1251–1252.
- Childs, R.A., Palma, A.S., Wharton, S., Mastrovovich, T., Liu, Y., Chai, W., Campanero-Rhodes, M.A., Zhang, Y., Eickmann, M., Kiso, M. *et al.* 2009. Receptor-binding specificity of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus determined by carbohydrate microarray. *Nat Biotechnol.* 27 : 797–799.
- Choi, Y.K., Nguyen, T.D., Ozaki, H., Webby, R.J., Puthavathana, P., Buranathal, C., Chaisingh, A., Auerwarakul, P., Hanh, N.T., Ma, S.K. *et al.* 2008. Studies of H5N1 influenza virus infection of pigs by using viruses isolated in Vietnam and Thailand in 2004. *J Virol.* 79 : 10821–10825.
- Cohen, J. 2009. Pandemic influenza. Straight from the pig’s mouth: swine research with swine influenzas. *Science* 325 : 140–141.
- Cohen, J. 2010. Swine flu pandemic. What’s old is new: 1918 virus matches 2009 H1N1 strain. *Science* 327 ; 1563–1564.
- De Groot, A.S., Ardito, M., McClaine, E.M., Moise, L., Martin, W.D. 2009. Immunoinformatic comparison of T-cell epitopes contained in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus with epitopes in 2008-2009 conventional influenza vaccine. *Vaccine* 27 : 5740–5747.
- Ducatez, M.F., Webster, R.G., Webby, R.J. 2008. Animal influenza epidemiology. *Vaccine* 26 (suppl 4) : D67–69.
- Ekiert, D.C., Bhabha, G., Elsliger, M.A., Friesen, R.H., Jongeneelen, M., Throsby, M., Goudsmit, J., Wilson, I.A. 2009. Antibody recognition of a highly conserved influenza virus epitope. *Science* 324 : 246–251.
- Garten, R.J., Davis, C.T., Russell, C.A., Shu, B., Lindstrom, S., Balish, A., Sessions, W.M., Xu, X., Skepner, E., Deyde, V. *et al.* 2009. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 325 : 197–201.
- Gaydos, J.-C., Top, Jr F.H., Hodder, R.A., Russell, P.K. 2006. Swine influenza outbreak, Fort Dix, New Jersey, 1976. *Emerg Infect Dis.* 12 : 23–28.
- Girard, M.P., Osterhaus, A., Pervikov, Y., Palkonyay, L., Kieny, M.P. 2008. Report of the third meeting on “influenza vaccines that induce broad spectrum and long-lasting immune responses”, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 3-4 December 2007. *Vaccine* 26 : 2443–2450.
- Greenberg, M.E., Lai, M.H., Hartel, G.F., Wichems, C.H., Gittleson, C., Bennet, J., Dawson, G., Hu, W., Leggio, C., Washington, D., Basser, R.L. 2009. Response to a 2009 Monovalent Influenza A (H1N1) Vaccine. *N Engl J Med.* 361 : 2405–2413.
- Hannoun, C. 2010. La petite histoire du virus grippal H1N1 : de 1918 à 2009. *Bull Soc Fr Microbiol.* 25 : 9–20.
- Ito, T. & Kawaoka, Y. 2000. Host-range barrier of influenza A viruses. *Vet Microbiol.* 74 : 71–75.
- Itoh, Y., Shinya, K., Kiso, M., Watanabe, T., Sakoda, Y., Hatta, M., Muramoto, Y., Tamura, D., Sakai-Tagawa, Y., Noda, T. *et al.* 2009. *In vitro* and *in vivo* characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 460 : 1021–1025.
- Jamieson, D.J., Honein, M.A., Rasmussen, S.A., Williams, J.L., Swerdlow, D.L., Biggerstaff, M.S., Lindstrom, S., Louie, J.K., Christ, C.M., Bohm, S.R. *et al.* 2009. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 374 : 451–458.
- Jain, S., Kamimoto, L., Bramley, A.M., Schmitz, A.M., Benoit, S.R., Louie, J., Sugerman, D.E., Druckenmiller, J.K., Ritger, K.A., Chugh, R. *et al.* 2009. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med.* 361 : 1935–1944.
- Jung, K. & Song, D.S. 2007. Evidence of the cocirculation of influenza H1N1, H1N2 and H3N2 viruses in the pig population of Korea. *Vet Rec.* 161 : 104–105.
- Liang, X.F., Wang, H.Q., Wang, J.Z., Fang, H.H., Wu, J., Zhu, F.C., Li, R.C., Xia, S.L., Zhao, Y.L., Li, F.J. *et al.* 2010. Safety and immunogenicity of 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccines in China: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 375 : 56–66.
- Lipatov, A.S., Kwon, Y.K., Sarmiento, L.V., Lager, K.M., Spackman, E., Suarez, D.L., Swayne, D.E. 2008. Domestic pigs have low susceptibility to H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses. *PLoS Pathog* 4 : e1000102.
- Louie, J.K., Acosta, M., Winter, K., Jean, C., Gavali, S., Schechter, R., Vugia, D., Harriman, K., Matyas, B., Glaser, C.A. *et al.* 2009. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA* 302 : 1896–1902.
- Maines, T.R., Jayaraman, A., Belser, J.A., Wadford, D.A., Pappas, C., Zeng, H., Gustin, K.M., Pearce, M.B., Viswanathan, K., Shriver, Z.H. *et al.* 2009. Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses in ferrets and mice. *Science* 325 : 484–487.
- Manicassamy, B., Medina, R.A., Hai, R., Tsibane, T., Stertz, S., Nistal-Villán, E., Palese, P., Basler, C.F., García-Sastre, A. 2010. Protection of mice against lethal challenge with 2009 H1N1 influenza A virus by 1918-like and classical swine H1N1 based vaccines. *PLoS Pathogens* 2010 ; 6 (1) : e1000745.
- Myers, K.P., Olsen, C.W., Setterquist, S.F., Capuano, A.W., Donham, K.J., Thacker, E.L., Merchant, J.A., Gray, G.C. 2006. Are swine workers in the United States at increased risk of infection with zoonotic influenza virus? *Clin Infect Dis.* 42 : 14–20.
- Myers, K.P., Olsen, C.W., Gray, G.C. 2007. Cases of swine influenza in humans: a review of the literature. *Clin Infect Dis.* 44 : 1084–1088.
- Neirynck, S., Deroo, T., Saelens, X., Vanlandschoot, P., Jou, W.M., Fiers, W. 1999. A universal influenza A vaccine based on the extracellular domain of the M2 protein. *Nat Med.* 5 : 1157–1163.
- Olsen, C.W., Brammer, L., Easterday, B.C., Arden, N., Belay, E., Baker, I., Cox, N. J. 2002. Serologic evidence of H1 swine influenza virus infection in swine farm residents and employees. *Emerg Infect Dis.* 8 : 814–819.
- Peiris, J.S.M., Poon, L.L.M., Guan, Y. 2009. Emergence of a novel swine-origin influenza A virus (S-OIV) H1N1 virus in humans. *J Clin Virol.* 45 : 169–173.
- Plennevaux, E., Sheldon, E., Blatter, M., Reeves-Hoche, M.K., Denis, M. 2010. Immune response after a single vaccination against 2009 influenza A H1N1 in USA: a preliminary report of two randomised controlled phase 2 trials. *Lancet* 375 : 41–48.

- Rambaut, A., Pybus, O.G., Nelson, M.I., Viboud, C., Taubenberger, J.K., Holmes, E.C. 2008. The genomic and epidemiological dynamics of human influenza A virus. *Nature* 453: 615–619.
- Reid, A.H., Taubenberger, J.K., Fanning, T.G. 2001. The 1918 Spanish influenza: integrating history and biology. *Microbes Infect.* 3: 81–87.
- Seale, H., Heywood, A.F., McLaws, M.L., Ward, K.F., Lowbridge, C.P., Van, D., Macintyre, C.R. 2010. Why do I need it? I am not at risk! Public perceptions towards the pandemic (H1N1) 2009 vaccine. *BMC Infect Dis.* 10: 99–108.
- Shinde, V., Bridges, C.B., Uyeki, T.M., Shu, B., Balish, A., Xu, X., Lindstrom, S., Gubareva, L.V., Deyde, V., Garten, R.J. *et al.* 2009. Triple reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005–2009. *N Engl J Med.* 360: 2616–2625.
- Shope, R. 1931. Swine influenza. *J Exp Med.* 54: 373–385.
- Siston, A.M., Rasmussen, S.M., Honein, M.A., Fry, A.M., Seib, K., Callaghan, W.M., Louie, J., Doyle, T.J., Crockett, M., Lynfield, R. *et al.* 2010. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 303: 1517–1525.
- Smith, D.J., Lapedes, A.S., de Jong, J.-C., Bestebroer, T.M., Rimmelzwaan, G.F., Osterhaus, A.D., Fouchier, R.A. 2004. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. *Science* 305: 371–376.
- Smith, G.J., Bahl, J., Vijaykrishna, D., Zhang, J., Poon, L.L., Chen, H., Webster, R.G., Peiris, J.S., Guan, Y. 2009. Dating the emergence of pandemic influenza viruses. *Proc Natl Acad Sci. USA* 106: 11709–11712.
- Song, L., Nakaar, V., Kavita, U., Price, A., Huleatt, J., Tang, J., Jacobs, A., Liu, G., Huang, Y., Desai, P. *et al.* 2008. Efficacious recombinant influenza vaccines produced by high yield bacterial expression: a solution to global pandemic and seasonal needs. *PLoS One* 3 (5): e2257.
- Steel, J., Lowen, A.C., Wang, T.T., Yondola, M., Gao, Q., Haye, K., Garcia-Sastre, A., Palese, P. 2010. Influenza virus vaccine based on the conserved hemagglutinin stalk domain. *mBio.asm.org*. 1 (1) e00018-10 (<http://mBio.asm.org/content/1:1e00018-10.full.html>).
- Taubenberger, J.K. & Morens, D.M. 2006. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis.* 12: 15–22.
- Tumpey, T.M., Garcia-Sastre, A., Taubenberger, J.K., Palese, P., Swayne, D.E., Basler, C.F. 2004. Pathogenicity and immunogenicity of influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus. *Proc Natl Acad. USA* 101: 3166–3171.
- Vallat, B. 2009. Flu: no sign so far that the human pandemic is spread by pigs. *Nature* 460: 683.
- Van Reeth, K. 2007. Avian and swine influenza viruses: our current understanding of the zoonotic risk. *Vet Res.* 38: 243–260.
- Van Reeth, K. & Nicoll, A. 2009. A human case of swine influenza virus infection in Europe -Implications for human health and research. *Euro Surveill* 14 (7): pii: 19124.
- Vincent, A.L., Lager, K.M., Ma, W., Lekcharoensuk, P., Gramer, M.R., Loiacono, C., Richt, J.A. 2006. Evaluation of hemagglutinin subtype 1swine influenza viruses from the United States. *Vet Microbiol.* 118: 212–222.
- Wei, C.J., Boyington, J.-C., Dai, K., Houser, K.V., Pearce, M.B., Kong, W.P., Yang, Z.Y., Tumpey, T.M., Nabel, G.J. 2010. Cross-neutralization of 1918 and 2009 influenza viruses: role of glycans in viral evolution and vaccine design. *Sci Transl Med*; 2 (24): 24ra21.
- Xu, R., Ekiert, D.C., Krause, J.-C., Hai, R., Crowe, J.E. Jr, Wilson, I.A. 2010. Structural basis of preexisting immunity to the 2009 H1N1 pandemic influenza virus. *Science* 328 (5976): 357–360.
- Yang, Y., Sugimoto, J.D., Halloran, M.E., Basta, N.E., Chao, D.L., Matrajt, L., Potter, G., Kenah, E., Longini, I.M.Jr. 2009. The transmissibility and control of pandemic influenza A (H1N1) virus. *Science* 326: 729–733.
- Yu, H., Hua, R.H., Zhang, Q., Liu, T.Q., Liu, H.L., Li, G.X., Tong, G.Z. 2008. Genetic evolution of swine influenza A (H3N2) viruses in China from 1970 to 2006. *J Clin Microbiol.* 46: 1067–1075.
- Zhu, F.C., Wang, H., Fang, H.H., Yang, J.G., Lin, X.J., Liang, X.F., Zhang, X.F., Pan, H.X., Meng, F.Y., Hu, Y.M. 2009. A novel influenza A (H1N1) vaccine in various age groups. *N Engl J Med.* 361: 2414–2423.